

prostate. En mesurant la concentration en PSA, on suit l'évolution du cancer de la prostate : une augmentation de la concentration en PSA révèle une résurgence de la malignité. Le test pourrait être un outil fiable pour le dépistage précoce. Beaucoup de médecins l'utilisent aujourd'hui pour détecter les tumeurs de la prostate.

Les marqueurs enzymatiques

La recherche de la télomérase, une enzyme active dans les cellules tumorales, est un autre test simple et prometteur utilisé pour le dépistage et le suivi. Cette enzyme agit sur les télomères (les extrémités des chromosomes), dont la taille diminue à chaque division cellulaire. Lorsque les télomères d'une cellule deviennent trop courts, la cellule se détruit par un mécanisme d'apoptose qui permet à l'organisme de se débarrasser des cellules vieillissantes. La télomérase est absente de la plupart des cellules normales, mais dans les cellules tumorales, elle bloque le raccourcissement des télomères, ce qui immortalise les cellules.

Cette enzyme peut donc servir de marqueur précoce des cellules cancéreuses. En théorie, la recherche de la télomérase permettrait de détecter tous les cancers à partir des fluides corporels et des tissus. Aussi, la Société californienne *Geron* met au point un test de mesure de l'activité de la télomérase.

Les recherches de protéines spécifiques permettront-elles le dépistage des cancers ? Beaucoup de tels dosages n'ayant pas la fiabilité nécessaire, les recherches de spécificités génétiques des cellules tumorales s'accroissent.

Les médecins cherchent notamment à savoir si les tumeurs risquent de grossir et de se disséminer dans l'organisme, car ils ont besoin de savoir si la chirurgie doit être complétée par une chimiothérapie ou par une radiothérapie. Après une opération, les cancérologues analysent des échantillons de tissu pour s'assurer que la totalité de la tumeur a bien été enlevée. Les cellules tumorales peuvent néanmoins se répandre dans les ganglions lymphatiques avoisinants. Le nombre des ganglions envahis après l'ablation de la tumeur est important pour l'établissement du pronostic.

Le diagnostic d'Hubert Humphrey, 27 ans plus tard

La puissance des nouveaux outils de diagnostic moléculaire est apparue en 1994, lorsque nous avons montré que le vice-président américain Hubert Humphrey, mort d'un cancer de la vessie, souffrait de sa maladie 27 ans avant sa mort.

En 1967, Humphrey remarqua du sang dans ses urines, mais les tests d'alors ne trouvèrent pas de cellules anormales dans les urines. Aucun traitement ne fut prescrit. Le diagnostic de cancer de la vessie ne fut posé qu'en 1976 : Humphrey fut traité par radiothérapie et par chirurgie, mais il mourut lors d'une résurgence de la maladie.

Muriel Humphrey Brown, sa veuve, nous a autorisés à étudier les échantillons d'urine prélevés en 1967 et un échantillon de tumeur prélevé en 1976. Aujourd'hui, nous savons que certaines mutations du gène *p53* sont un marqueur de cancer de la vessie, mais nous voulions savoir si l'une de ces mutations était détectable dans l'urine de 1967. Nous avons d'abord confirmé que, dans la tumeur d'Humphrey, le gène *p53* portait une telle mutation (*schémas inférieurs*). En extrayant et en copiant l'ADN, nous avons identifié une mutation dans la tumeur : sur le gène *p53*, l'une des sous-unités constitutives de l'ADN, une adénine, est remplacée par une thymine. Nous avons alors synthétisé une sonde constituée d'un brin d'ADN muté capable de reconnaître (en s'appariant) une molécule d'ADN présentant la même mutation. Nous avons marqué radioactivement les brins d'ADN pour localiser la sonde.

D'autre part, nous avons utilisé la technique d'amplification de gènes pour copier l'ADN du gène *p53* provenant de l'échantillon d'urine (*schémas supérieurs*). Nous avons alors inséré l'ADN produit dans des bactéries placées sur des membranes de Nylon. Dans les colonies de bactéries, les brins d'ADN sont séparés, de manière à s'apparier avec la sonde. Lorsque celle-ci est mise en contact avec les colonies (à droite), elle s'hybride avec l'ADN dans les bactéries contenant la mutation. La mutation était donc présente dans les urines d'Humphrey dès 1967.

Des méthodes analogues sont utilisées dans les nouveaux tests de dépistage. L'urine ou le sang sont mis au contact d'une sonde qui repère une mutation génétique liée au cancer. Le cas d'Humphrey montre l'intérêt des tests : un diagnostic plus précoce aurait pu conduire à un acte chirurgical salvateur, avant la formation des métastases.

Les médecins connaissent depuis longtemps les limitations de la «stadi-fication», c'est-à-dire la recherche du pronostic à partir de l'évaluation de l'état d'avancement, ou stade, du cancer : l'examen au microscope de biopsies n'autorise pas toujours la détection d'une petite quantité de cellules cancéreuses. Notre équipe a récemment appliqué les techniques de biologie moléculaire à la détection de cellules malignes chez des patients atteints de cancer du larynx ou d'autres tumeurs de la tête et du cou. Malgré la chirurgie, ces cancers sont souvent récurrents. Dans une première étude, nous avons examiné des patients dont les tumeurs portent des mutations du gène *p53*. Ce gène est un suppresseur de tumeurs qui inhibe normalement la croissance anarchique des cellules ; lorsqu'il est inactif, les cellules deviennent souvent cancéreuses.

Nous avons mis au point des sondes moléculaires pour détecter le

gène *p53* dans les ganglions lymphatiques et dans les tissus voisins d'une zone d'où l'on avait ôté une tumeur. Dans plus de la moitié des cas, nous avons trouvé au moins une zone qui semblait normale au microscope, mais qui contenait des cellules porteuses des mêmes mutations du gène *p53* que les cellules tumorales. Ces cellules cancéreuses avaient migré dans le tissu voisin du ganglion lymphatique et n'avaient pas été éliminées par la chirurgie.

Le cancer est fréquemment réapparu chez les personnes où ce test génétique avait retrouvé des cellules tumorales, le site de résurgence étant souvent celui où nous avions détecté la présence de cellules malignes. En revanche, les patients où le test n'a pas trouvé de cellules tumorales après la chirurgie n'ont toujours pas rechuté. D'autres chercheurs ont également étudié ces mutations dans les ganglions lymphatiques de patients atteints de cancer du côlon.

On utilise un échantillon d'urine d'Humphrey datant de 1967

On duplique l'ADN en utilisant la PCR

ADN NORMAL

ADN MUTÉ

L'ADN est mis sur une membrane de nylon

SONDE ADN MUTÉE

La sonde s'apparie avec l'ADN mutant

L'ADN est purifié et on séquence le gène *p53*.

Le séquençage révèle une mutation (flèche rouge) dans le gène *p53*.

On synthétise une sonde qui repère la mutation

On utilise un échantillon de la tumeur d'Humphrey, provenant d'une ablation chirurgicale effectuée en 1976.

AP/Wide World Photo

Radiographie : Johns Hopkins School of Medicine ; Dessin : Jennifer C. Christiansen

Les marqueurs moléculaires comme le gène *p53* révèlent également l'effet des diverses chimiothérapies. Normalement, le gène *p53* détecte les dommages génétiques et déclenche le suicide cellulaire, ou apoptose. De nombreux médicaments anticancéreux agissent en endommageant les gènes des cellules, ce qui active le gène *p53* et déclenche l'apoptose. Les cellules tumorales dont le gène *p53* est détruit ou inactivé pourraient ne pas réagir à certains types de chimiothérapies. Chez les femmes qui souffrent de cancer du sein, avec des mutations du gène *p53*, des médicaments qui ne stimulent pas l'action apoptotique de *p53*, tel le taxol, sont aujourd'hui employés.

La recherche de gènes mutés ne suffit pas : les cancérologues ont besoin de connaître la localisation exacte des cellules malignes, afin de les éliminer. L'utilisation combinée des techniques d'imagerie (telles la résonance magnétique ou la tomographie) et des marqueurs biologiques devrait permettre

de détecter ces cellules. Malgré les avantages du dépistage moléculaire, la plupart des résultats examinés ici nécessitent une validation par des essais de grande envergure. Je pense pourtant que, d'ici cinq ans, le dépistage moléculaire sera un examen courant dans de nombreux hôpitaux. On ne dépistera sans doute pas tous les cancers par un test unique, car chaque cancer a sa propre signature moléculaire et nécessite son propre test.

Cependant, les changements génétiques conduisant au cancer pourraient aussi devenir le point faible de la maladie. On entrevoit l'époque où un minuscule échantillon de sang, de tissu ou de divers fluides de l'organisme indiquera la présence d'une tumeur nouvelle (dans le poumon, le sein, le côlon ou tout autre organe). Si ces tests indiquent assez tôt la présence des tumeurs, le pronostic sera changé : un résultat positif ne sera plus l'annonce d'un drame inévitable, mais le début d'un traitement efficace.

David SIDRANSKY est cancérologue à l'Université de médecine Johns Hopkins.

R.H. HRUBAN, P. VAN DER RIET, Y.S. EROZAN et D. SIDRANSKY, *Molecular Biology and the Early Detection of Carcinoma of the Bladder – The Case of Hubert H. Humphrey*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 330, n° 18, pp. 1276-1278, 5 mai 1994.

David SIDRANSKY, *Molecular Screening: How Long Can We Afford to Wait?*, in *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 86, n° 13, pp. 955-956, 6 juillet 1994.

N.A. HOLTZMAN, *Discovery, Transfer and Diffusion of Technologies for the Detection of Genetic Disorders: Policy Implications*, in *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 10, n° 4, pp. 562-572, automne 1994.

Caryn LERMAN et Robert T. CROYLE, *Emotional and Behavioral Responses to Genetic Testing for Susceptibility to Cancer*, in *Oncology*, vol. 10, n° 2, pp. 191-199, février 1996.

L'imagerie des tumeurs

MARYELLEN GIGER • CHARLES PELIZZARI

De nouveaux appareils produisent des images en trois dimensions de l'intérieur du corps et interprètent automatiquement le paysage anatomique.

Au cours des cinq dernières années, les progrès des techniques d'imagerie médicale ont permis aux radiologues de prendre des clichés du corps humain avec une netteté et une résolution incomparable. Simultanément, l'augmentation de la puissance des ordinateurs a favorisé la mise au point de techniques d'analyse de ces images.

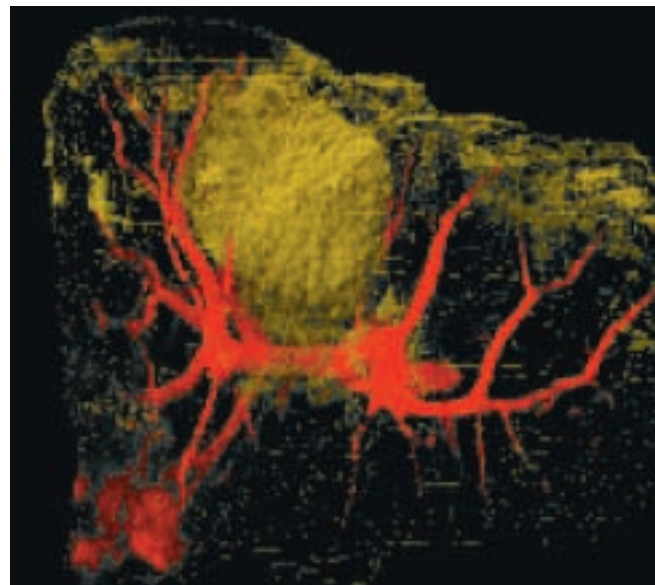
Alors que les radiologues privilégiaient les techniques d'imagerie en temps réel comme la tomographie par émission de positons (TEP) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les cancérologues identifiaient des besoins différents : pour dépister précocement les tumeurs, ils doivent distinguer des particularités subtiles des tissus cancéreux. Toutefois, aujourd'hui encore, les techniques d'imagerie n'identifient pas les tumeurs avec certitude ; elles guident seulement des exa-

mens plus directs comme les biopsies ou la chirurgie. Les échantillons de tissus prélevés sont ensuite analysés.

L'affichage en trois dimensions et le diagnostic assisté par ordinateur sont deux nouvelles techniques utiles pour le dépistage et le traitement du cancer. La technique d'affichage emploie une méthode de visualisation analogue à celles qui sont utilisées en sciences de la Terre ou en astronomie : on compile des informations issues de plusieurs sources pour obtenir une image unique et cohérente. Le diagnostic assisté par ordinateur utilise des algorithmes d'intelligence artificielle, qui analysent les mammographies et les radiographies pulmonaires pour détecter les éventuelles tumeurs. Ces techniques sortent aujourd'hui des laboratoires. Elles aident les médecins à faire un diagnostic précis et à choisir le traitement le mieux adapté.

L'imagerie en trois dimensions

Sur les images formées par tomographie aux rayons X, les os sont des formes très claires, mais les tissus mous, comme les muscles, les vaisseaux sanguins et les tumeurs, sont peu contrastés. Pour faire ressortir les vaisseaux sanguins, les radiologues injectent des agents de contraste contenant des atomes lourds comme l'iode. Cependant, les nouvelles techniques de traitement numérique des images procurent un contraste encore meilleur. Naguère, les médecins devaient analyser des séries de coupes, à deux dimensions, parce que les ordinateurs avaient une puissance insuffisante. Aujourd'hui, les nouveaux ordinateurs et programmes graphiques forment en quelques secondes des images tridi-



1. LA PRÉSENTATION d'images formées à partir des examens par rayons X aide les médecins à identifier les tumeurs et à prescrire un traitement. L'image de gauche montre un foie normal et une partie

du torse vu du dessus. Sur une image plus détaillée (au centre), on distingue un foie cancéreux : le tissu hépatique normal a été rendu transparent, le tissu tumoral a été coloré en jaune et les artères en